

Asta Peräkylä

SYKLOTRONIEN KÄYTTÖ POSITRONI- JA GAMMAKUVAUKSESSA

Tekniikan ja luonnontieteiden tiedekunta

Kandidaatintyö

Marraskuu 2019

TIIVISTELMÄ

Asta Peräkylä: Syklotronien käyttö positroni- ja gammakuvauksessa
Kandidaatintyö
Tampereen yliopisto
Teknis-luonnontieteellinen tutkinto-ohjelma
Marraskuu 2019

Työssä tarkastellaan positroni- ja gammakuvauksessa käytettävien isotooppien valmistukseen ja valintaan vaikuttavia tekijöitä. Käytettävien radionuklidien valintaan vaikuttaa niiden kemialliset ominaisuudet sekä valmistuksen hinta. Nuklidin säteilyannoksen tulee olla tarkoitukseen sopiva. Yleisimmät PET-kuvauksessa käytettävät positroneja emittoivat isotoopit ovat ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O ja ^{18}F . SPECT-kuvauksessa käytetään gammasäteitä emittoivia isotooppeja ^{57}Co , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{123}I , ^{201}Tl sekä käytetään $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Merkkiaineet valmistetaan leimaamalla biologisesti merkitsevä aine radioaktiivisella isotoopilla. Leimattava aine riippuu tutkimuksen kohteesta. Isotooppikuvausta käytetään muun muassa syövän etäpesäkkeiden paikantamiseen sekä prekliiniseen tutkimukseen.

Syklotronit ovat hiukkaskiihdyttimiä, jotka kiihdyttävät yleensä deuteroneja tai protoneja, suurilla syklotroneilla voidaan kiihdyttää myös alfahiukkasia ja helium-ytimiä. Syklotroni koostuu kahdesta D:n muotoisesta elektrodista, joiden välissä on sähkökenttä, joka kiihdyttää varattuja hiukkasia. Onttojen elektrodien sisällä vaikuttaa magneettikenttä, joka pitää hiukkaset ympyräradalla. Hiukkaset kiihdytetään tiettyyn nopeuteen riippuen siitä, mitä isotooppeja halutaan valmistaa. Maali, johon hiukkaset törmäytetään, voi olla kiinteää, nestemäistä tai kaasua. Nestemäiset maalit ovat yleisimpiä, sillä niiden käyttö on käytännöllisintä ja edullisinta.

Positroniemiissio- ja yksifotoniemiissiotietokonetomografian skannerit koostuvat kollimaattorisista, kidedetektoreista, valomonistinputkista ja tietokonetomografiasta eli kuvanmuodostuksesta. Kollimaattorit karsivat kehosta säteilevät gammasäteet päästään läpi vain ne, jotka eivät ole sironneet tai vaimenneet matkalla liikaa, jotta saadaan mahdollisimman alkuperäistä ja oikeaa tietoa. Detektoreista säteet siirtyvät valomonistinputkiin, jotka vahvistavat signaalin ja muuntavat säteilyn sähköiseksi signaaliksi, jonka avulla kuva saadaan lopulta muodostettua.

Suomessa kolmessa yliopistollisessa sairaalassa on syklotroni sairaalan omassa käytössä. Sairaalan omalla syklotronilla saadaan tuotettua myös sellaisia isotooppeja, joita ei voisi muuten käyttää. Lisäksi radiolääkkeen annoshintaa saadaan laskettua ja hoitomääriä lisättyä. Huonoja puolia sairaalan omalla syklotronilla on suuri vaativa valmistelutyö sekä syklotronin kallis hankintahinta.

Avainsanat: positronikuvaus, PET, SPECT, gammakuvaus, syklotroni, radioaktiiviset isotoopit

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -ohjelmalla.

ABSTRACT

Asta Peräkylä: Use of cyclotrons in positron and gamma imaging
Bachelor of Science Thesis
Tampere University
Science and engineering
November 2019

Keywords: positron imaging, PET, SPECT, gamma imaging, cyclotron, radioactive isotopes

The originality of this thesis has been checked using the Turnitin OriginalityCheck service.

SISÄLLYSLUETTELO

1	Johdanto	1
2	Radioaktiivisten isotooppien käyttö	2
2.1	Radionuklidien valinta	2
2.2	Hajoamisreaktiot	3
2.3	Merkkiaineiden valmistaminen	4
3	Radioaktiivisten isotooppien tuotto syklotroneilla	6
3.1	Syklotronin toimintaperiaate	6
3.2	Radionuklidien tuotto syklotronilla	8
4	Syklotronien hyödyntäminen sairaaloissa	10
4.1	Positroniemissiotomografia	10
4.2	Yksifotoniemissiotietokonetomografia	12
4.3	Syklotroni sairaalassa	13
5	Sairaaloiden omien syklotronien edut ja haitat	15
6	Yhteenveto	17
	Lähdeluettelo	19

1 JOHDANTO

Erilaisia radioisotooppeja tuotetaan lääketieteellistä tutkimusta ja sairauksien hoitoa varten. Näitä isotooppeja tuotetaan sairaaloiden ulkopuolella suurilla syklotroneilla, joilla voidaan tuottaa kaikkia lääketieteellisessä hoidossa tarvittavia radioisotooppeja. Syklotronien tehollisen kehityksen ja niiden nykyään pienemmän koon ansiosta syklotroneja pystytään nyt sijoittamaan myös sairaaloihin. Sairaaloiden omat syklotronit mahdollistavat edullisemman, monipuolisemman ja tehokkaan isotooppien tuoton, sekä niiden ansiosta voidaan ottaa käyttöön isotooppeja lyhyemmällä puoliintumisajalla. Syklotroneilla tuotetaan pääasiassa beeta-hajoamisella hajoavia isotooppeja, joita käytetään positroniemissiotomografiassa (PET). Näiden lisäksi pystytään tuottamaan myös muutamia yksifotoniemissiotomografiassa (SPECT) käytettäviä gammahajoavia isotooppeja. PET- ja SPECT-kuvauksella voidaan esimerkiksi paikallistaa syöpäkasvaimia, sekä mallintaa aivotoimintaa ja sitä kautta havaita aivosairauksia, kuten epilepsiaa tai alzheimerin tautia. Viime aikoina on havaittu mahdollisuus tuottaa syklotroneilla myös teknetium-99m-isotooppia, joka on yleisimmin käytetty isotooppi SPECT-kuvauksessa. Teknetium-99m-isotooppi on aiemmin tuotettu reaktorilla.

Työssä tarkastellaan eri isotooppien valmistusta syklotroneilla sekä syklotronien sairaaloihin sijoittamisen tuomia mahdollisuuksia PET-kuvauksessa. Työn ensimmäisessä luvussa käsitellään radioaktiivisten isotooppien valintaa ja käyttöä PET- ja SPECT-kuvauksessa. Radionuklidin tulee sopia käyttötarkoitukseensa eli se tulee olla yhdistetty sopivaan merkkiaineeseen, jotta kulkeutuisi kehossa haluttuun elimeen. Tämän lisäksi luvussa tarkastellaan beeta⁺- ja gammahajoamista, sekä teknetium-99m-isotoopin käyttöä gammakuvauksessa. Työn toisessa luvussa esitellään syklotronin toimintaperiaatetta ja tutkitaan lääketieteelliseen käyttöön tarkoitettujen isotooppien valmistusta syklotroneilla. Kolmas luku käsittelee syklotronien sijoittamista sairaaloihin. Luvussa käydään läpi PET- ja SPECT-kuvantamismenetelmät, sekä kerrataan mitä sairaalan oman syklotronin ylläpito vaatisi. Lisäksi käsitellään Suomessa ja ulkomailla sairaaloissa olevien syklotronien tilannetta ja lukumäärää. Viimeisessä luvussa pohditaan, mitä hyötyä omasta syklotronista on sairaalalle ja onko sairaalan järkevää hankkia omaa syklotronia.

Tämän työn tavoitteena on perehtyä radioisotooppien valmistusketjuun ja selvittää niiden vaikutusta lääketieteellisissä hoidoissa fysikaalisesta näkökulmasta. Tavoitteena on myös pohtia syklotronien tuottamia kustannuksia sairaalalle sekä selvittää sairaalan oman syklotronin hyödyt radioisotooppien tuotannossa ja potilaiden hoitomahdollisuuksissa.

2 RADIOAKTIIVISTEN ISOTOOPPIEN KÄYTTÖ

2.1 Radionuklidien valinta

Sopivat radionuklidit valitaan kemiallisten ominaisuuksien sekä valmistuksen hinnan ja helpouden mukaan. Nuklidilla tulee olla sopiva puoliintumisaika eli puoliintumisaajan on oltava tarpeeksi pitkä, jotta lääkintä ehditään suorittaa. Toisaalta sen tulee olla riittävän lyhyt, ettei säteilystä aiheudu vahinkoa potilaalle. Nuklidin tulisi myös emittoida mahdollisimman matalaenergisiä gammasäteitä tai β^+ -hiukkasia ja sen tulee olla elimistössä melko vakaa, sillä helposti reagoiva isotooppi voi hajota jo matkalla haluttuun elimeen eikä tutkimusta saada suoritettua. Minkään alkuaineen ydin ei pysty täyttämään kaikkia sille asetettuja vaatimuksia täydellisesti, mutta varsinkin siirtymämetalleista valmistetuilla ytimillä päästään nykyään jo aika lähelle. [2]

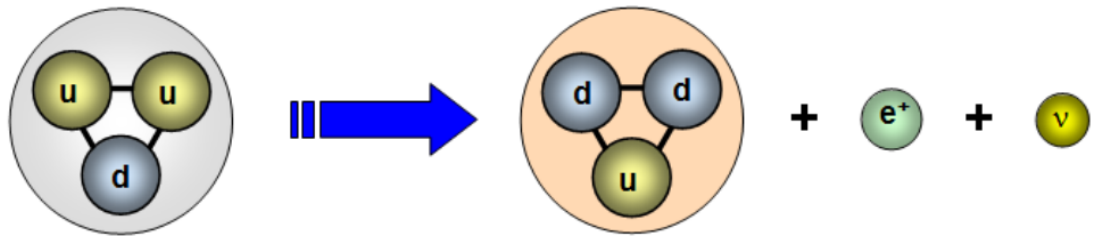
Eniten PET-kuvauksessa käytetyt radioaktiiviset positroneja emittoivat isotoopit ovat ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O ja ^{18}F . Näistä ^{18}F on eniten käytetty, sillä sen puoliintumisaika on pisin, lähes kaksi tuntia. Fluori-18:ta emittoimat positronit omaavat pienimmän energian, jolloin PET-kuvauksen resoluutio on paras. [18] Usein isotooppien valmistuspaikka ei ole sairaalan läheisyydessä, jossa isotoopit käytetään, ja siksi muita isotooppeja lyhyemmällä puoliintumisajalla on lähes mahdoton käyttää. Edellä mainitut isotoopit tuotetaan pääosin pienillä ja keskikokoisilla syklotroneilla.

SPECT-kuvauksessa käytetyimmät syklotronituotetut radioisotoopit ovat ^{57}Co , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{123}I ja ^{201}Tl . Myös molybdeeni-99-isotoopista tuotettua ^{99m}Tc -isotooppia käytetään SPECT-kuvauksessa, vuonna 2000 jopa 84 prosenttia tutkimuksista tehtiin ^{99m}Tc -isotoopilla ja sillä tehtyjen tutkimusten osuus on edelleen selkeästi suurin. Perinteisesti teknetium-99m-isotooppia on tuotettu reaktorilla, mutta tämän vuosituhatosen aikana on alettu tutkia mahdollisuutta valmistaa ^{99m}Tc :a myös syklotroneilla. Teknetium on ominaisuuksiltaan SPECT-kuvantamiseen melko ihanteellinen, sillä samalla erällä isotooppia voidaan leimata useita eri kudoksiin hakeutuvia yhdisteitä ja siten tutkia samalla kertaa esimerkiksi etäpesäkkeiden levinneisyyttä eri elimiin tai kehon osiin. [13]

Radiometalleista ^{67}Ga :a käytetään varsinkin syöpäkasvaimien paikantamiseen. ^{201}Tl :lla tutkitaan muun muassa sydänlihaksen toimintaa. ^{123}I :n ominaisuudet taas ovat erittäin hyvät SPECT-kuvausta varten. Jodia käytetään yleisesti paljon kilpirauhasen tutkimukseen, sillä se hakeutuu elimistössä pääasiassa kilpirauhaseen. [21]

2.2 Hajoamisreaktiot

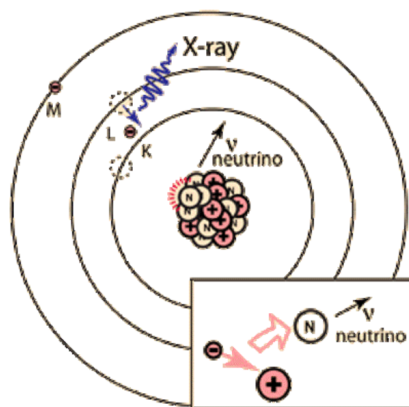
PET-merkkiaineissa käytettävät isotoopit hajoavat pääasiassa beetahajoamisella. Beetahajoavilla isotoopeilla on ytimessään liikaa positroneja vakaan tilan saavuttamiseksi, joten niiden tulee päästä eroon yhdestä ytimen positiivisesta varauksesta.



Kuva 2.1. Periaatekuva β^+ -hajoamisesta, perustuu lähteeseen [22]

Heikon vuorovaikutuksen vaikutuksesta yksi ytimen ylöskvarkki muuttuu alaskvarkiksi, jolloin ytimen protoni muuttuu neutroniksi. Samalla ytimestä emittoituu heikon vuorovaikutuksen bosoni, joka pian hajoaa positroniksi ja neutriinoksi. Ytimen positronin muuttuessa neutroniksi tytärytimen järjestysluku on yhden pienempi, mutta massaluku on sama kuin emoytimellä. Positronin luovuttama energia jakautuu positronille ja neutriinolle liike-energiaksi. Emittoitunut positroni törmää kehossa melko pian elektroniin ja annihiloituu kahdeksi samaenergisiksi fotoniksi, jotka emittoituvat vastakkaisiin suuntiin. Positroniemissio on yleinen kevyillä ytimillä. Muun muassa ^{11}C hajoaa positroniemissiolla.

Toinen tapa on elektronisieppaus.



Kuva 2.2. Periaatekuva elektronisieppauksesta, perustuu lähteeseen [6]

Samalla tavoin kuin positroniemissiassa, ytimessä on liiallinen määrä protoneja, jotta se olisi vakaa. Elektronisieppauksessa ydin kaappaa yhden yleensä alimmalla elektroniorbitaalillaan olevan elektronin ytimeen. Elektroni ja ytimen protoni yhdistyvät, jolloin syntyy neutroni ja emittoituu neutriino. Emoytimen järjestysluku on yhden suurempi kuin reaktiossa syntyvän tytärytimen, mutta koska ytimen nuklidien lukumäärä ei muutu, massaluku säilyy samana. Kun alimmalta orbitaalilta poistuu elektroni, orbitaalille jää tyhjä paikka. Tyhjiö täyttyy ulomman orbitaalin elektro-

nilla. Elektronin siirtyessä korkeammalta energiatilalta matalemmalle, se emittoi röntgensäteen. Fotonit voivat poistua atomista kokonaan tai törmätä ulkokuoren elektroniin ja muuntua elektronin liike-energiaksi, jolloin elektroni poistuu atomista. Elektronisieppausta tapahtuu usein raskaissa atomeissa, sillä elektronit ovat painavan ytimen vetovoiman takia pakkautuneet lähemmäs ydintä. Esimerkiksi ^{67}Ga hajoaa elektronisieppauksella.

Usein β^+ -emission jälkeen virittyneeksi jääneen tytärtyimen viritystila purkautuu ja ytimestä vapautuu energiaa gammasäteinä. Gammasäteet koostuvat hyvin lyhytaallonpituisesta ja korkeaenergisestä sähkömagneettisesta säteilystä. Tytärtyimen viritystila voi purkautua lähes saman tien ensimmäisen reaktion jälkeen tai se voi olla tilassa jossa se on periaatteessa vakaa, mutta tila voi purkautua häiriöstä. Tällöin ydin emittoi jatkuvasti gammasäteitä. Purkautumista pitkäaikaisesta virittyneestä tilasta sanotaan isomeeriseksi transitioksi. Tällainen isomeeri on esimerkiksi ^{99m}Tc , joka hajoaa ^{99}Tc -ytimeksi ja gammasäteeksi. Pitkäaikaisesti virittyneessä tilassa pysyviä ytimiä voidaan käyttää monenlaisissa lääketieteellisissä sovellutuksissa. [16, p. 28–33]

2.3 Merkkiaineiden valmistaminen

Merkkiaineet valmistetaan liittämällä biologisesti merkitseviin yhdisteisiin ja molekyyliin radioaktiivisia ytimiä. Yhdisteiden avulla merkkiaineet kulkeutuvat tutkittaviin elimiin tai kasvaimiin. Suurin osa radiolääkkeistä annetaan potilaalle suonensisäisesti, mutta ne voidaan antaa myös hengitysteitse tai nieltävässä muodossa. Radiolääkkeiden kulkeutuminen haluttuun kudokseen perustuu siihen, että lääke käyttäytyy metabolisesti tai biokemiallisesti samalla tavoin, kuin kehon alkuperäinen tutkittavassa elimessä toimiva yhdiste.

PET-kuvauksessa yleisimmin käytettävät ytimet ^{11}C , ^{13}N ja ^{15}O ovat yleensä merkkiaineina toimivien kemiallisesti merkitsevien yhdisteiden atomien isotooppeja. Stabiilien atomien korvaaminen isotoopilla ei yleensä muuta yhdisteen kemiallisia ominaisuuksia. ^{18}F on poikkeus, sillä se korvaa yhdisteessä usein vetyatomien muuttaen hieman yhdisteen rakennetta ja ominaisuuksia.

^{15}O -ioneja voidaan liittää useaan eri aineeseen. Liittämällä ^{15}O kaksiatomisiin happimolekyyliin saadaan radioisotooppi kulkeutumaan elimistöön potilaan hengittäessä kaasuseosta. Tällä tavalla kehoon viedyn hapen avulla voidaan tutkia muun muassa hapen aineenvaihduntaa aivoissa. ^{15}O voidaan yhdistää myös butanoliin, joka hakeutuu kehossa rasvoin. Tällöin voidaan tutkia esimerkiksi aivoverenkiertoa PET-kuvauksella ja sen kautta aivosairauksia, kuten dementiaa tai aivoinfarktia. [21] Edellisten lisäksi ^{15}O voidaan yhdistää hiilimonoksidiin, jolloin voidaan suorittaa keuhkoperfuusio tai tutkia veren virtausta suurissa valtimoissa. Liittämällä ^{15}O veteen on mahdollista tutkia aivojen verenkiertoa. [19]

Ammoniakki NH_3 voidaan leimata ^{13}N :llä. Käytännössä leimaaminen tapahtuu siten, että ammoniakkin tyypiatomi korvataan ^{13}N isotoopilla. Leimatun ammoniakkin avulla voidaan suorittaa sydänlihasperfuusio injektioimalla yhdiste suoraan potilaan suoneen. ^{13}N :a lyhyen puoliintumisaajan takia tyypileimattua ammoniakkia voidaan käyttää tutkimuksissa vain sairaaloissa, joilla on käytössään oma syklotroni ja isotooppi saadaan tuotettua paikan päällä.

^{18}F -ioneja voidaan liittää glukoosimolekyyliin. Glukoosiin liitetyt radioaktiiviset ytimet vietään kehoon ruiskuttamalla ne laskimoon. [18] Eniten käytössä oleva fluorilla leimattu radiolääke on ^{18}F fluorodeoksiglukoosi (FDG). Glukoosimetabolia on nopeaa elimissä ja kudoksissa, jotka vaativat paljon energiaa. [13] Glukoosi toimii aivojen ravintona, joten merkkiaine kulkeutuu pääasiassa aivoihin. Nopeasti jakautuvat syöpäsolut vaativat myös paljon energiaa, jolloin ^{18}F :lla leimattu glukoosi kulkeutuu tehokkaasti myös syöpäkasvaimiin mahdollistaen niiden havaitsemisen. Toisaalta ^{18}F :n avulla PET-kuvauksella voidaan myös kartoittaa aivojen toimintaa ja havaita merkkejä esimerkiksi Alzheimerin taudista. [18]

SPECT-kuvauksessa käytettäviä radiolääkkeitä ovat muun muassa ^{201}Tl ja ^{111}In . Talliumilla leimattua kloridiyhdistettä voidaan käyttää esimerkiksi sydäntutkimuksiin, sillä tallium käyttäytyy kaliumin tavoin ja kulkeutuu verenkierron mukana sydänlihakseen. Leimaamalla valkosoluja indiumin isotoopilla voidaan paikantaa tulehduspesäkkeitä. Laskimotuksia taas voidaan kuvantaa leimaamalla verihiutaleita indiumilla. Näiden lisäksi indium-leimatuilla kasvainten vasta-aineilla voidaan paikantaa syöpäkasvaimia kehossa.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$:llä voidaan leimata monia erilaisia radiolääkkeitä, sillä se on kemiallisesti reaktiivinen. Teknetiumilla leimaaminen tapahtuu usein pelkistysreaktion kautta, jolloin saadaan aikaan teknetiumin ja halutun yhdisteen ryhmä. Teknetiumin leimaaminen tapahtuu yleensä sen käyttöpaikalla teknetiumin lyhyen puoliintumisajan takia. Kaupallisesti on saatavilla paketteja, joissa on kaikki tarvittava yhdisteen valmistamista varten muutamassa minuutissa.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$:llä leimattuja radiolääkkeitä ovat esimerkiksi natriumperteknetaatti, rikkikolloidi, makroaggregoitu albumiini sekä fosfaattiyhdisteet. Natriumperteknetaattia ($\text{Na}[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{O}_4$) saadaan erikseen valmistamatta teknetiumgeneraattorista. Se on ominaisuuksiltaan vastaava kun jodin isotoopit, eli se kulkeutuu sellaisenaan esimerkiksi kilpirauhaseen. Teknetiumilla leimattua rikkikolloidia käytetään maksan kuvantamiseen. Rikkikolloidi voidaan valmistaa kaupallisesti saatavilla olevista paketeista. Makroaggregoitua albumiinia (MAA) käytetään keuhkojen gammakuvantamiseen. Partikkelikoon ollessa pieni aine voi päätyä keuhkojen hiussuoniin jo muutamassa sekunnissa. Hieman yli puolet teknetiumilla leimattujen fosfaattiyhdisteiden aktiivisuudesta taas kulkeutuu luustoon ja siksi ne ovat hyviä luuston kuvantamisessa. [13]

3 RADIOAKTIIVISTEN ISOTOOPPIEN TUOTTO SYKLOTRONEILLA

3.1 Syklotronin toimintaperiaate

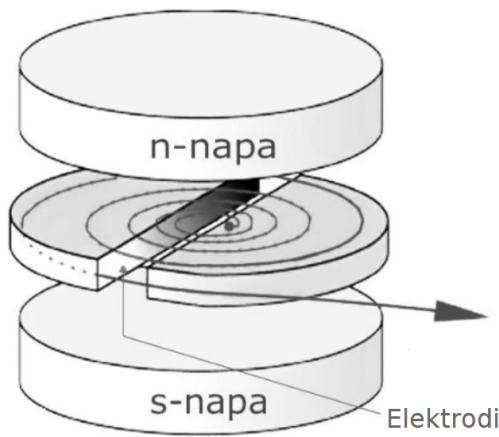
Syklotronit ovat ensimmäisiä kehitettyjä hiukkaskiihdyttimiä ja niitä käytetään lääketieteessä sekä hoidoissa että diagnooseissa tarvittavien radioisotooppien valmistuksessa [7]. Syklotroneilla voidaan kiihdyttää monenlaisia hiukkasia, esimerkiksi protoneja, deuteroneja ja alfa-hiukkasia. Näitä hiukkasia voidaan kiihdyttää eri nopeuksiin syklotronin koosta riippuen. Myöhemmin tul- laan toteamaan, että suuremmalla syklotronilla saadaan kiihdytettyä raskaampia ioneja tai sillä voidaan kiihdyttää ionisäde suurempaan nopeuteen. Yhä suurempia hiukkaskiihdyttimiä tarvitaan radiolääketieteen jatkuvasti laajenevien tarpeiden takia. [2]

Radioytimien tuotannossa syklotroneilla on monia hyviä puolia. Tarvittavan radionuklidin aktii- visuus voidaan määrittää etukäteen tarkasti tarkoitukseen sopivaksi. Radioytimien hajautettu tuo- tanto on helposti toteutettavissa ja radioytimien tuotannossa syntyy vain vähän pitkäikäistä radio- aktiivista jätettä. Lisäksi esimerkiksi verrattuna isotooppien valmistuksessa yleisesti käytettävään ydinreaktoriin syklotronit ovat edullisempia.

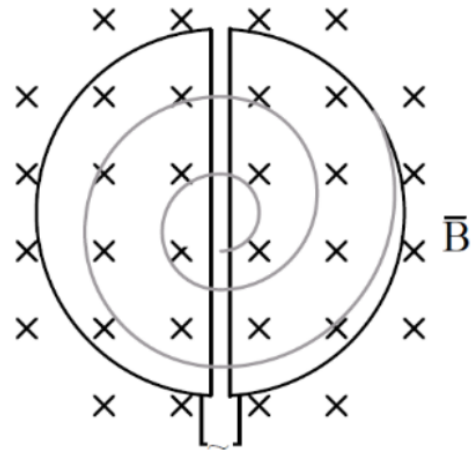
Syklotronit jaetaan luokkiin niiden tuottamien hiukkasten liike-energioiden perusteella. Pienet syklotronit tuottavat hiukkasia, joiden liike-energia on alle 20 megaelektronivoltia (MeV). Näitä syklotroneja käytetään esimerkiksi fluori-18-ytimien tuottamiseen PET-kuvausta varten. Keski- kokoiset syklotronit kiihdyttävät hiukkasia noin 20–35 MeV:iin ja suuret noin 35–500 MeV:iin. Keski- kokoisia syklotroneja käytetään myös muun muassa tuottamaan radioytimiä PET-kuvausta varten. Suurien syklotronien avulla pystytään tuottamaan lääketieteessä ja tutkimuksessa käytettäviä pai- navampia radioytimiä, muun muassa gallium-67-ytimiä, joita käytetään SPECT-kuvauksessa. [2, 5]

Syklotronin koosta ja kapasiteetista riippuen siitä voidaan saada irti erilaisia säteitä. Matalaenergisimmillä eli pienimmillä syklotroneilla vaihtoehdot ovat deuterium- tai protonisäteet. Tör- mäyttämällä ne kohdeaineeseen voidaan tuottaa PET-kuvauksessa yleisimpiä radioisotooppeja ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O ja ^{18}F . Keskikokoisilla syklotroneilla voidaan näiden lisäksi tuottaa pieniä määriä SPECT-kuvauksessa käytettäviä radionuklideja, sillä ne pystyvät kiihdyttämään kaksiatomisia io- nisäteitä. Suuremmat syklotronit pystyvät edellä mainittujen säteiden lisäksi tuottamaan myös α - ja ^3He -säteitä. Vain suurimmilla syklotroneilla voidaan tuottaa lähes kaikkia käytössä olevia radio-

nuklideja. [21]



Kuva 3.1. Periaatekuva syklotronin toiminnasta, perustuu lähteeseen [15]



Kuva 3.2. Periaatekuva ionisäteen liikeradasta, perustuu lähteeseen [15]

Syklotronin periaatteellinen rakenne on esitetty kuvassa 3.1 ja magneettikentän ja ionisäteen liikeradan periaate kuvassa 3.2. Syklotroni on muodoltaan pyöreä ja se jakautuu kahteen D:n muotoiseen onttoon elektrodiin, jotka ovat kahden magneettinavan välissä. Syklotroniin saadaan aikaan homogeeninen magneettikenttä sijoittamalla erimerkkiset magneettinavat syklotronin ylä- ja alapuolelle, kuvassa 3.1 n- ja s-navat. Kun ionin kulkusuuntainen nopeus v , magneettikenttä B ja ioniin kohdistuva voima ovat kohtisuorassa toisiaan vastaan, voidaan voiman lauseke kirjoittaa muotoon

$$F = qvB, \quad (3.1)$$

jossa q on ionin varaus. [15] Ioniin vaikuttava voima pitää ionin ympyräradalla magneettikenttää vastaan kohtisuorassa olevassa tasossa, kuten voidaan nähdä kuvasta 3.2. R -säteisellä ympyräradalla olevan hiukkasen kiihtyvyys a on

$$a = \frac{v^2}{r}. \quad (3.2)$$

Merkitään yhtälön (3.1) ja Newtonin toisen lain mukaiset voimat yhtä suuriksi ja sijoitetaan kiihtyvyys (3.2), jolloin saadaan yhtälö

$$qvB = \frac{mv^2}{r}, \quad (3.3)$$

josta voidaan edelleen ratkaista radan säde

$$r = \frac{mv}{qB} \quad (3.4)$$

Tästä nähdään, että radan säde on suoraan verrannollinen ionin nopeuteen ja massaan. Painavampien ionien kiihdyttämiseen haluttuun nopeuteen vaaditaan siis suurempi syklotroni, sillä radan säteen tulee olla suurempi kuin kevyemmillä ioneilla. Samoin mitä suurempi liike-energia ionisäteelle halutaan saavuttaa, sitä suurempi sen liikeradan tulee olla. Kuvan 3.2 mukaisesti

voidaan todeta liikeradan kasvavan nopeuden kasvaessa. Suurempien tai korkeaaenergisempien ionien, esimerkiksi α -hiukkasten, kiihdyttämiseen vaaditaan siis suurempi syklotroni, kuten aikaisemminkin jo todettiin.

Lääketieteellisissä sovellutuksissa käytetään paljon negatiivisia ionisäteitä. Negatiivisen ionisäteen voi luoda esimerkiksi vetyatomeista liittämällä atomeihin ylimääräisen elektronin. Ionien elektronit voidaan kiihdytyksen jälkeen poistaa ohuen hiilikalvon avulla, jolloin kohteeseen törmäävät vain vedyn ytimet eli protonit. Negatiivisia säteitä kiihdyttävät syklotronit ovat kooltaan pienempiä kuin positiivisia ioneja kiihdyttävät syklotronit ja ne eivät myöskään ole juurikaan radioaktiivisia ulospäin. [16, s. 259–263]

3.2 Radionuklidien tuotto syklotronilla

Radioytimien tuotantoa suunniteltaessa moni asia tulee ottaa etukäteen huomioon. Tuotteen käyttötarkoitus ja halutut ominaisuudet tulee olla tiedossa, jotta ne voidaan saavuttaa. Valmiiden tuotteiden laatuun vaikuttaa muun muassa isotoopin puhtaus eli kuinka monta prosenttia reaktiotuotteesta on vakaata isotooppia [20]. Tämän lisäksi laatuun vaikuttaa radioytimien puhtaus eli prosenttiosuus siitä, kuinka suuren osan radioaktiivisuudesta haluttu radioydin aiheuttaa suhteessa koko lähteen aiheuttamaan aktiivisuuteen [23]. Tuotetun radioisotoopin tulee olla mahdollisimman puhdasta, sillä epäpuhtaudet voivat aiheuttaa potilaalle suuremman säteilyannoksen tai heikentää kuvanlaatua [13].

Ionisäde ohjataan keskelle syklotronia. Syklotronin D:n muotoisten elektrodien välissä on pieni rako, jossa vaikuttaa suuritaajuuksinen vaihtojännite. Jännite aiheuttaa elektrodien väliin suuntaa vaihtavan sähkökentän. Se oskilloi syklotronissa kiihdytettävän ionisäteen nopeuden mukaan vaihtaen suuntaa siten, että ionit kiihtyvät joka kerta, kun ne kulkevat sähkökentän läpi. Elektrodeissa ja niiden välissä vaikuttaa tyhjiö. Jos ionit ovat negatiivisesti varattuja, sähkökenttä oskilloi siten, että ne kiihtyvät positiivista varausta kohti ja positiivisen varauksen tapauksessa päin vastoin. Sähkökentän jälkeen ionisäde kulkee sisään elektrodiin ja siihen alkaa vaikuttaa magneettikenttä, joka ohjaa säteen ympyräradalle. Elektrodien sisällä magneettikentässä ionisäteet eivät kiihdy, mutta muuttavat suuntaansa pysyen suurenevilla ympyräradalla. Kun varattu hiukkanen on saavuttanut halutun nopeuden tai energian, se tuodaan ulos syklotronista ja törmäytetään vakaata ainetta olevan maalin kanssa. [5, 12]

Isotoopit valmistetaan syklotroneilla erilaisten reaktioiden kautta. Yleisimmin käytössä oleva beetahajoamisella hajoava radioydin ^{18}F valmistetaan (p,n)-reaktiolla ^{18}O -ytimestä. Tämä tarkoittaa sitä, että törmäyttämällä syklotronilla kiihdytetty protoni hapen isotooppiin, protoni absorboituu ja reaktiossa syntyy haluttu fluorin isotooppi ja yksi neutroni. Gammasäteilyä säteilevät radioisotoopit, esimerkiksi ^{111}In ja ^{123}I , voidaan valmistaa keskikokoisilla syklotroneilla (p,xn)-reaktiolla, sillä niiden valmistus vaatii protoneilta suurempaa energiaa. Tosin pieniä määriä näitä isotooppeja voidaan valmistaa myös pienemmillä syklotroneilla (p,n)-reaktion kautta. Näiden lisäksi esimerkiksi ^{61}Cu voidaan valmistaa ^{64}Zn -isotoopista (p, α)-reaktiolla, jolloin emittoituu α -hiukkanen.

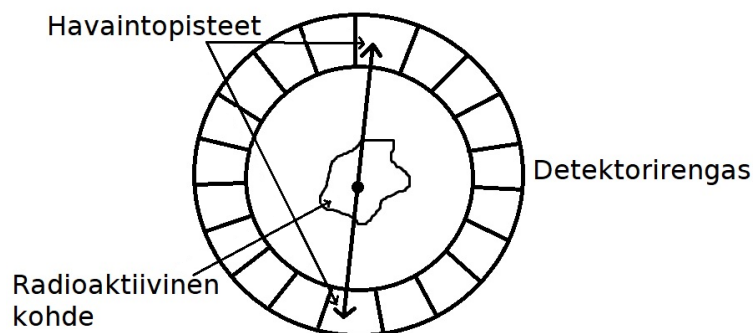
[21]

Radioisotooppien tuotannossa radioaktiiviseksi muokattava aine on yleensä nestemäistä tai kiinteää ja joissain tapauksissa maali voi olla myös kaasua. Syklotronit on yleensä suunniteltu käyttämään nestemäisiä tai kaasuna olevia kohteita, sillä niitä käytetään yleisimmin käytössä olevien isotooppien tuotannossa. Radiometallien valmistukseen on aiemmin vaadittu kohdemateriaali kiinteässä muodossa, mutta viimeaikoina on tehty tutkimusta mahdollisuudesta radiometallien tuotosta nestemäisellä kohdemateriaalilla. Nestemäiset metallit ovat yleisesti ottaen helpompia käsitellä ja niiden käyttö radiometallien valmistuksessa on edullisempaa kuin kiinteiden kohteiden. Valmistusprosessi on myös yksinkertaisempi ja nopeampi. Kiinteän maalin käyttö vaatisi sairaalalta investoinnin generaattoriin tai syklotroniin, joka pystyy käyttämään kohteena kiinteää materiaalia. [1] Yleisesti radiometalleja käytetään varsinkin kasvainten paikallistamiseen [21].

4 SYKLOTRONIEN HYÖDYNTÄMINEN SAIRAALOISSA

4.1 Positroniemissiotomografia

Positroniemissiotomografia (PET) kehitettiin 1970-luvun lopulla ja se pysyi pitkään vain tutkimuskäytössä. Ensimmäiset PET-kuvantamislaitteet pystyivät tuottamaan vain kaksiulotteisen kuvan, mutta nykyään voidaan tuottaa myös kolmeulotteisia kuvia. PET-kuvauksessa käytetään radioisotooppeina positroneja emittoivia ytimiä, joiden etuna on, että ne ovat usein biokemiallisesti vastaavia normaalisti kehossa toimivien molekyylien kanssa. PET-kuvauksessa useimmin käytettyjen isotooppien puoliintumisaika vaihtelee kahdesta minuutista kahteen tuntiin. Mahdollisten käytettävien isotooppien määrä vaihtelee sen mukaan, kuinka kaukana isotooppien valmistuspaikka on niiden lopullisesta käyttöpaikasta.



Kuva 4.1. PET-skannerin periaatekuva

PET-detektori liikkuu potilaan ympärillä. Täyden ympyrän muotoisella skannerilla, johon on kiinnitettyä koko matkalta kidedetektoreja, saadaan havaittua kaikkiin suuntiin emittoituvat fotonit, kuten voidaan huomata periaatekuvasta (4.1). Täyden ympyrään muotoisella skannerilla saadaan vältettyä detektorin turha liikuttaminen pyörimissuunnassa, sillä se heikentää kuvan laatua. Tästä huolimatta detektoria liikutetaan yleensä aksiaalisessa- eli potilaan pituussuunnassa, sillä se vähentää kustannuksia huomattavasti.

Ennen kuin fotoni pääsee kidedetektorille, se kulkee kollimaattorin läpi. Liian pienellä energialla ja suurella kulmalla tulevat fotonit osuvat vain putken seinään, eivätkä päädy detektoriin asti.

Kollimaattori on yleensä valmistettu lyijystä ja se sisältää rivistön kapeita putkia. Putkien muodon ja väliseinien koon avulla voidaan säädellä detektoriin pääsevien fotonien määrää ja energiaa. [8, s.6–9] Lisäksi kollimaattorin tyypistä riippuen voidaan kuvata erilaisia kohteita. Esimerkiksi yhdensuuntainen kollimaattori tuottaa kuvan lähteen luonnonllisessa mittasuhteessa. Yhdensuuntaisessa kollimaattorissa väliseinät ja aukot ovat sananmukaisesti yhdensuuntaiset. Divergoivalla kollimaattorilla voidaan kuvantaa suurempiakin kohteita kuin mitä yhdensuuntaisella kollimaattorilla pystyttäisiin, sillä aukot suuntaavat viistosti keskelle kollimaattoria.

Kollimaattorin jälkeen gammasäteet osuvat detektoriin. Detektorit havaitsevat kehossa positronin ja elektronin annihilaatiosta syntyneen gammasäteiden emittoitujen pidempiaallonpituista säteilyä, joka syntyy radioisotoopin hajoamissäteilyn vuorovaikuttaessa materiaalin kanssa. Detektorit koostuvat kymmenistä tuhansista loisteainekristalleista, jolloin säteiden reitti voidaan selvittää hyvin tarkasti. Ionisoivan säteilyn vuorovaikuttaessa kidekristallien kanssa kiteiden atomien elektronit hyppäävät korkeammalle energiatasolle absorboiden gammasäteilyn energiaa. Kun elektronit palaavat takaisin stabiilille energiatasolleen, emittoituu näkyvää- tai ultraviolettivaloa. Yleisin materiaali, josta kiteet tehdään on talliumilla seostettu natriumjodidi NaI(Tl).

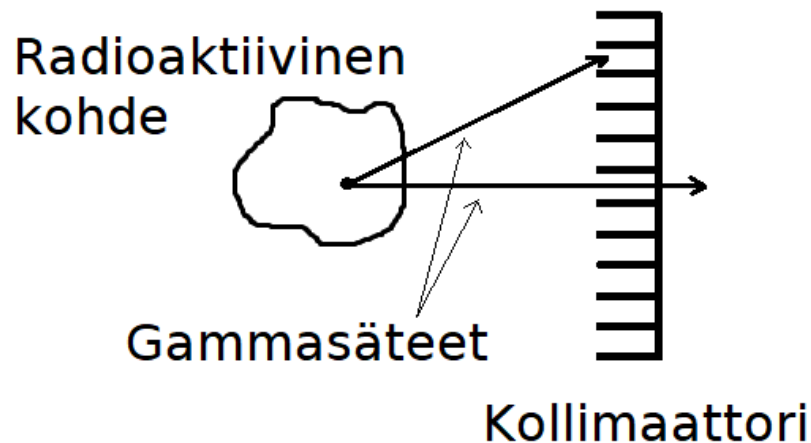
Detektorista fotonit päätyvät valomonistinputkiin, jotka muuntavat fotonit sähköisiksi signaaleiksi. Valomonistinputket perustuvat valosähköiseen ilmiöön eli kun monistinputkeen kulkeutuu fotoni, se irroittaa aineesta elektroneja. Elektronien virta muodostaa sähkövirran ja säteily saadaan muunnettua sähköiseksi signaaliksi, joka prosessoidaan tietokoneella halutunlaiseksi kuvaksi.

Detektoriin osuva fotoni prosessoidaan eteenpäin, jos sen energia on sopiva ja annihiloitumisesta syntyneiden fotonien detektoriin osumisen aikaero on hyvin pieni. On mahdollista, että toinen fotoneista katoaa matkalla detektoriin. Jos näin tapahtuu kahdesti lyhyen ajan sisällä, saadaan virheellistä tietoa, sillä fotonit ovat lähtöisin eri tapauksista. Kuvaan tämä aiheuttaa huonompaa kontrastia. Myös matka, jonka positroni etenee ennen törmäämistä elektronin kanssa, aiheuttaa epävarmuutta kuvan resoluutioon. Matka riippuu isotoopin emittoiman positronin energiasta. Mitä matalammalla energialla positroni emittoituu radioaktiivisesta isotoopista sitä lyhyemmän matkan se kulkee ja sitä parempiresoluutioinen kuva saadaan. PET- kuvauksessa paljon käytetyt isotoopit ^{18}F ja ^{11}C ovat tässä suhteessa hyviä, sillä niiden emittoimat positronit kulkevat vain 0,6–1 mm matkan. PET kuvauksen resoluutio on noin 4 mm. [8, s.9–13]

PET-kamera kerää gammasäteiden tuoman tiedon kaksikulotteisena ja siksi varsinaisen kuvan muodostamiseksi tarvitaan rekonstruktio. Yleisimmät rekonstruktio menetelmät ovat iteratiivinen rekonstruktio ja suodatettu takaisinprojektio. Kuvanmuodostuksessa voidaan myös käyttää erilaisia suodattimia parantamaan kuvan laatua. Kuten SPECT-kuvaukseen, myös PET-kuvaukseen voidaan liittää tietokonetomografiakuvauslaite, jonka avulla kuvasta saadaan vielä laadultaan parempi. PET-kuvausta käytetään yleensä onkologisten ja neurologisten sairauksien, esimerkiksi Parkinsonin taudin, Alzheimerin taudin tai epilepsian tutkimiseen. [27, s.17–19]

4.2 Yksifotoniemissiotietokonetomografia

Yksifotoniemissiotietokonetomografia (SPECT) eroaa PET-kuvauksesta pääasiassa vain isotooppien hajoamistuotteena syntyvän säteilyn perusteella. Muutoin molemmat kuvantamistekniikat toimivat muutamaa poikkeusta lukuunottamatta samalla periaatteella.



Kuva 4.2. SPECT-skannerin periaatekuva

Yksifotoniemissiotietokonetomografiassa gammakameran avulla havaitaan isotooppien emittoimat gammasäteet. Gammakamera koostuu tasomaisesta detektorista, joka havaitsee suoraan radioisotooppien hajotessa syntyviä gammasäteitä. Toisin kuin PET-kuvauksessa, jossa detektori paikantaa kohteen vastakkaisiin suuntiin lähteneiden fotonien kautta, SPECT:ssä detektori havaitsee suoraan yksittäiset isotooppien lähettämät gammasäteet ja siksi havaitsevan kidepaneelin ei tarvitse olla täysi ympyrä potilaan ympärillä. Kidepaneeli ja säteiden kulku on havainnollistettu kuvassa (4.2). Detektorin ilmaisinkiteiden koko vaihtelee, sillä sen tulee olla herkkä eri isotooppien gammasäteille, joilla on isotoopista riippuen erilaisia energioita. [8, s.6–9]

Matkalla energiaansa kadottavat gammasäteet karsitaan pois, koska ne ovat mahdollisesti törmäilleet ja vaihtaneet suuntaa matkalla detektoriin. Tällöin niistä saatava informaatio ei ole alkuperäistä eikä sitä voida käyttää kuvanmuodostuksessa. Koska kollimaattorin aukot eivät ole infinitesimaalisen pieniä, detektoriin pääsee myös hieman väärässä kulmassa saapuvia fotoneja, jotka huonontavat kuvan resoluutiota. [27, s.130–131] Esimerkkinä kuvassa (4.2) alempi gammasäde kulkee kollimaattorin putkien suuntaisesti ja pääsee kollimaattorista läpi kidedetektorille. Ylempi gammasäde menossa kollimaattoriin väärässä kulmassa, jolloin se törmää kollimaattorin putken seinään, eikä sitä käytetä kuvanmuodostuksessa.

Kun foton pääsee kollimaattorista läpi, se osuu ilmaisinkiteeseen ja sen energia jakautuu useaksi fotoniksi, joiden aallonpituus on näkyvän valon aallonpituuden alueella. Valonsäteet kulkeutuvat kiteiden läpi valomonistinputkeen, joka muuttaa ne sähköiseksi signaaliksi. Samoin kuin PET-kuvauksessa, myös SPECT-kuvauksessa signaaliksi muuntaminen toimii valomonistinputkissa valosähköisen ilmiön kautta.

Signaalin virran suuruus on verrannollinen havaittujen valonsäteiden lukumäärään ja siten voidaan rakentaa kuva halutusta kohteesta [27, s.130–131]. SPECT-kuvauksessa kuva koostetaan useasta projektiokuvasta kuvarekonstruktioilla. Projektiokuvia otetaan potilaasta jopa kahdella tai kolmella gammakameralla samanaikaisesti eri kulmista. SPECT-kuvauksen projektiokuvien rekonstruktiossa tulee ottaa huomioon säteilyn vaimeneminen ja siroaminen kehossa sekä kollimaattorin putien leveydestä ja pituudesta aiheutuva sumeus. Koska kollimaattorin putket eivät ole infinitesimaalisen pitkiä ja kapeita, kaikki läpi pääsevät gammasäteet eivät ole täysin yhdensuuntaisia, josta aiheutuu epätarkkuutta kuvaan. [27, s.16]

4.3 Syklotroni sairaalassa

Pienten syklotronien lukumäärä on tuplaantunut viimeisen kymmenen vuoden aikana. Niitä tarvitaan yhä enemmän, sillä radioytimien käyttöä on laajennettu lääketieteessä ja uusia hoitomahdollisuuksia tutkitaan jatkuvasti. Teolliset paljon erilaisia isotooppeja tuottavat syklotronit ovat yleensä suuria ja tehokkaita. Sairaaloihin tai sairaala-alueille sijoitettavat syklotronit ovat yleensä matalaenergisiä, noin kymmenestä megaelektronivoltista kolmeenkymmeneen megaelektronivolttiin ja kiihdyttävät vetyioneja. [3]

Suomessa medikaalikäytössä olevia syklotroneja on kolmessa sairaalassa, Turun, Kuopion ja Helsingin yliopistollisissa sairaaloissa. Sairaaloissa sijaitsevien syklotronien lisäksi syklotroneja löytyy Turusta kolme, Helsingistä kaksi ja Jyväskylässä kaksi. Suurin osa Suomessa sijaitsevista syklotroneista ovat energialtaan hieman alle 20 MeV. Näillä syklotroneilla voidaan kiihdyttää sekä protonia että deuteroneja. Yhden Turussa sijaitsevasta syklotroneista maksimienergia ylittää vain noin vajaaseen 4 MeV:iin ja sillä kiihdytetään vain deuteroneja. Jyväskylässä sijaitsevat syklotronit ovat energioiltaan 30 ja 70 MeV ja niillä voidaan kiihdyttää useampia hiukkasia. Nämä syklotronit ovat Jyväskylän yliopiston tutkimuskäytössä. Maailmanlaajuisesti syklotronien määrä on lisääntynyt melko paljon tällä vuosikymmenellä. Vain viidessä vuodessa esimerkiksi Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa syklotronien määrä on kasvanut lähes viidelläkymmenellä syklotronilla luvun ollessa nykyään noin 200 syklotronia. Kiinassa määrä on samassa ajassa kaksinkertaistunut reiluun sataan syklotroniin. [26]

Kuopion yliopistollisessa sairaalassa olevaa syklotronia käytetään sekä sairaalan tarpeiden täyttämiseen että tutkimukseen. Tutkimuksessa syklotroneja käytetään Kuopiossa prekliiniseen kuvantamiseen ja kliiniseen tutkimukseen. [10] Syklotronia käyttävien henkilöiden koulutus tulee olla tehtävään sopiva. Tarvittava koulutus riippuu sairaalasta, esimerkiksi Kuopion yliopistollisessa sairaalassa syklotronia käyttävillä henkilöillä on laitteen toimittajan käyttökoulutuksen lisäksi laboratorioteknikon tai radiokemistin koulutus.

Yleisimmät isotoopit, joita Suomessa sairaaloihin sijoitetuilla syklotroneilla tuotetaan, ovat PET-kuvauksessa käytettävät ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F ja ^{68}Ga . SPECT-kuvauksessa eniten käytetty isotooppi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tuodaan sairaaloihin reaktoreissa. Sairaaloitten syklotronit ovat yleensä tuotantokapasiteetiltaan melko suuria ja isotooppeja saadaan tuotettua yli sairaalan oman tarpeen. Riippuen saira-

lasta, isotooppeja voidaan jakaa myös sen ulkopuoliseen käyttöön, usein esimerkiksi prekliinisen kuvantamisen tarkoituksiin.

Kuopion yliopistollisessa sairaalassa syklotroni on käytössä viikoittain maanantaista perjantaihin ja sitä käytetään sairaalan tarpeisiin sekä tutkimukseen. Syklotroneilla on melko pitkä käyttöikä, usein jopa 30 vuotta. Toisaalta myös hankintaprosessi on pitkä, Kuopioon hankitun syklotronin hankinta kesti noin 4 vuotta. Pitkään hankinta-aikaan vaikuttaa muun muassa vaativa suunnittelu etukäteen ja asiantuntemuksen tarve. Hankintaan liittyvät lupa-asiat ovat melko työläitä ja monimutkaisia. [10] Suomessa syklotronien hankintaa ja käyttöä sekä lupa-asioita valvovat säteilyturvakeskus STUK ja lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus FIMEA.

Syklotroni vaatii sille suunnitellut säteilyturvalliset tilat. Tilojen vaatimukset riippuvat siitä, millaiseen tarkoitukseen tuleva syklotroni sinne sijoitetaan. Yleisesti ottaen voidaan todeta, että tilan tulee olla lyijy- tai betonivuorattu, jotta säteilyä ei pääse sen ulkopuolelle. Ilmanvaihdon on tärkeä olla hyvin suunniteltu ja toimiva, jotta voidaan estää ilmasta hengitykseen kulkeutuvaa säteilyä. Tilaan on pääsy vain säteilyturvallisuuteen ja laitteen käyttöön koulutetuilla henkilöillä. Samoin radioaktiivinen materiaali tulee olla säilötty paikkaan, josta siihen ei pääse käsiksi ilman lupaa ja sen siirtomatkan tulee olla mahdollisimman lyhyt. Radioaktiivisessa tilassa työskentelevien maksimisäteilyannos on rajattu niin, ettei säteilystä aiheudu heille vaaraa. Säteilyrajan ylittyessä tilassa on oltava toimiva varoitusjärjestelmä. [4]

5 SAIRAALOIDEN OMIEN SYKLOTRONIEN EDUT JA HAITAT

Syklotronista on sairaalalle, lääkäreille sekä varsinkin potilaille hyötyä, sillä sen ansiosta potilaat pääsevät nopeammin hoitoon ja hoidoissa on mahdollista käyttää eri isotooppeja. Esimerkiksi happi-15:a puoliintumisaika on vain 122 sekuntia, minkä vuoksi sitä ei olla voitu tutkimuksessa tai hoidoissa käyttää ellei syklotroni ole sijainnut sairaalassa ja isotooppi päästy käyttämään heti valmistuksen jälkeen. Monipuolisemmasta isotooppivalikoimasta ei ole hyötyä pelkästään syöpähoitojen tarpeissa, vaan lyhytikäisiä merkkiaineita käytetään myös esimerkiksi sydän-, tulehdus- ja keskushermoston sairauksien kuvantamiseen ja diagnosointiin.

Sairaalan oman syklotronin hankinta on suurelta osin rahallinen kysymys, sillä muutoin syklotronin hankkimisesta sairaalaan on vaikea keksiä huonoja puolia. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri kirjoitti nettisivuillaan syyskuussa 2016 uuden syklotronin hankinnasta. Vuonna 2018 Helsingissä käyttöön otetun syklotronilaitteiston hankintahinta oli 3 miljoonaa euroa. [11] Turun yliopistollisen keskussairaalan yhteydessä sijaisevaan PET-keskukseen hankittiin uusi syklotroni vuonna 2015, selviää Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin verkkosivuilta. Tämä kyseinen syklotroni on kustantanut noin 2 miljoonaa euroa. [17] Savon Sanomat kirjoitti vuonna 2016 Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS) käyttöön otetusta syklotronista, jonka hankintahinta ja sitä varten valmistettava laboratorio ovat maksaneet 3,5 miljoonaa euroa. [14] Pitkällä aikavälillä investointi syklotroniin saattaa kuitenkin tuoda säästöjä, sillä esimerkiksi KYS on joutunut ostamaan aiemmin isotoopit yksityiseltä valmistajalta Helsingistä. Pitkä välimatka aiheuttaa aikatauluihin riskejä, sillä isotooppien valmistus, kuljetus ja käyttö tulee tapahtua peräkkäin ilman viivästyksiä. Savon sanomat kertoi yhden Helsingistä tuodun annoksen maksaneen noin 550 euroa potilasta kohti, mutta sairaalan omalla syklotronilla tuotantokustannukset laskevat jopa 250-300 euroon per annos [14]. Yleisesti syklotronin käyttökustannukset voivat nousta jopa miljoonaan euroon vuodessa. Tämä arvio sisältää syklotronin käyttäjien, esimerkiksi teknikon, palkkiot, neljä annosta ^{18}F :n tuotantoa päivässä ja muita ylläpitokuluja. [24]

Hurjan hinnan lisäksi syklotronin hankinnan haitaksi voi laskea säteilyturvallisen tilan tarpeen. HUS:n syklotroni sijoitettiin Meilahteen ja sitä varten rakennettiin maanalaiset tilat [11]. Pahimmillaan radioaktiivinen säteily voi tuhota kudosta tai aiheuttaa kudolvaurioita. Tämä on erityisen haitallista, jos vauriota aiheutuu tärkeisiin elimiin tai aivoihin. Siksi syklotronin on oltava säteilyturvallisessa ja -suojatussa tilassa, sekä sen käyttäjän tulee olla hyvin perehtynyt säteilyturvallisuuden sekä osata suojautua siltä. Tätä toisaalta voidaan estää automatisoimalla prosessia, jolloin

vältytään turhalta altistumiselta säteilylle. Säteilyn aiheuttaman vaaran takia syklotronien käyttö on myös hyvin valvottua, joka aiheuttaa vielä uuden kuluerän syklotronin ylläpidossa.

Yksi oman syklotronin eduista on suuri valmistusmäärä. Esimerkiksi KYS:n syklotroni pystyisi tuottamaan fluori-18:a kaksinkertaisen määrän mitä koko Suomessa tarvitaan. Valmistusmäärän kasvattaminen ei lisää yksikkökustannuksia, jolloin tuotanto on edullisempaa kun kustannukset jaetaan. Kuopion syklotronilla voidaan esimerkiksi tarvittaessa tuottaa isotooppeja myös Keski-Suomen- ja Pohjois-Karjalan keskussairaaloihin isotooppien tuotantokustannusten hinnalla, jolloin syntyy säästöjä niin myyvälle kuin ostavallekin osapuolelle. [14]

Toinen hyvä puoli on, että sairaalan omalla syklotronilla voidaan tuottaa isotooppeja, joiden puoliintumisaika on jopa alle 20 minuuttia. Näitä ovat PET-kuvauksessa käytetyt ^{11}C , ^{13}N ja ^{15}O . Kuten aikasemminkin on jo mainittu, nämä eloperäiset isotooppit voidaan helposti yhdistää merkkiaineeseen korvaamalla sen alkuperäinen vakaa isotooppi. Lyhyt puoliintumisaika on myös ehdoton hyöty ajatellessa potilasturvallisuutta. Mitä nopeammin aine hajoaa elimistössä, sitä vähemmän potilas altistuu säteilylle tai siitä aiheutuu hänelle haittaa. Lisäksi positroniemittereiden parempi saatavuus mahdollistaa paremman kuvanlaadun, sillä PET- kuvauksella saatavat kuvat ovat SPECT:ä tarkempia.

Kolmas hyvä puoli on mahdollisuus tulevaisuudessa tuottaa teknetium-99m-isotooppia. Teknetium-99m on eniten käytetty radioisotooppi SPECT-kuvauksessa sen hyvien ominaisuuksien takia. Tähän päivään saakka teknetiumia on tuotettu molybdeeni-99-isotoopista erityisen reaktorin avulla ja toimitettu siten sairaaloihin. Koska molybdeeni-99 on melko edullisesti ja helposti tuotettavissa uraani-235:ta, vaihtoehtoisia tuotantotapoja ei juuri ole harkittu. Nyt se on kuitenkin tullut ajankohtaiseksi, sillä Kanadassa sijaitseva ydinreaktori, jolla on tuotettu 35-40% teknetium-99m:n valmistuksessa käytettävästä molybdeenistä, lopetti toimintansa vuonna 2018. Euroopassa on vain kaksi molybdeeniä tuottavaa reaktoria. Ydinreaktoreiden ikääntymisen ja turvallisuuskysymysten takia kaikkien reaktoreiden sulkemisen riski kasvaa jo lähitulevaisuudessa. [9]

Molybdeeni-99-isotoopin tuotantoreaktioksi on ehdotettu gammasäteiden törmäyttämistä uraani-238 tai molybdeeni-100-isotooppeihin, josta edelleen saataisiin tuotettua teknetiumia. Viimeaikoina lupaavin reaktio on protonisuihkun törmäyttäminen molybdeeni-100-isotooppiin. Tässä kuitenkin on ongelmana reaktiosta syntyvät epäpuhtaudet, molybdeenin muut isotoopit, ja pitäisi keksiä keino puhdistaa reaktiotuote siten, että jäljelle jää vain puhdas Tc-99m. Lisäksi puhdistuksen tulisi tapahtua melko nopeasti, sillä teknetium-99m:n puoliintumisaika on vain noin kuusi tuntia. Toinen kompastuskivi on, että syklotronituotetun teknetiumin tulee olla laadultaan yhtä hyvää kuin reaktorituotetun, jotta sitä voidaan käyttää lääketieteellisissä sovelluksissa. [9] Periaatteessa siis syklotronilla teknetium-99m-isotoopin tuottaminen olisi mahdollista, mutta esteenä sen tuotannolle vielä tällä hetkellä on epäpuhtas reaktiotuote ja se, ettei sille ole vielä olemassa toimivaa puhdistusmekanismia.

6 YHTEENVETO

Työn tarkoitus oli tehdä kirjallisuusselvitelmä sairaalan oman syklotronin hankinnan hyödyistä ja haitoista sekä keskittyä ^{99m}Tc :n mahdolliseen tuotantoon syklotronilla. Teoriaosuudessa tarkasteltiin radionuklidien tuotannon, syklotronin käytön sekä SPECT- ja PET-kuvauksen edellytyksiä. Tavoitteena oli selvittää, onko sairaalan omasta syklotronista enemmän hyötyä kuin haittaa, sekä mihin suuntaan syklotronien hankintamäärät nykypäivänä menevät.

Kirjallisuuden sekä haastattelujen avulla voitiin todeta sairaalan omalla syklotronilla olevan runsaasti hyviä puolia. Etuja ovat tutkimukseen vaadittavan annoksen hinnan lasku, mahdollisuus useampien eri radiolääkkeiden valmistukseen, mahdollisuus tutkimukseen sekä pienempi riski aikataulujen äkilliseen muuttumiseen. Huonoiksi puoliksi havaittiin syklotronin suurehko hinta, sen hankinnan suunnitteluun ja rahoitukseen kuluva aika sekä asiantuntevan henkilöstön löytäminen.

Teknetium-99m-isotoopin tuotantoa syklotronilla on tutkittu ja tutkitaan edelleen ahkerasti. Vielä teknetiumia ei ole tuotettu syklotroneilla, mutta erilaisia tapoja tuotantoon on löydetty. Eräs mahdollinen tapa tuottaa teknetium-99m-isotooppia on törmäyttää ^{100}Mo -maaliin protonisuihku. Protonit pitäisi tässä kiihdyttää noin 15 MeV energiaan, joka olisi keskikokoisilla sairaaloihin sijoitettuihin syklotroneilla mahdollista. Teknetiumin tuotannossa ollaan siirtymässä klinisiin kokeisiin lähivuosina, jonka jälkeen jo mahdollisesti syklotronituotettua teknetiumia päästään käyttämään hoidoissa. [25]

Suurin kompastuskivi teknetium-99m-isotoopin tuotannossa on tällä hetkellä sen erottelu kohdemateriaalista sekä kohdemateriaalin käsittely. Molybdeeni-100 on luonnossa luonnollisesti esiintyvä isotooppi, josta teknetium tulee erottaa ja puhdistaa. Tähän kuitenkin kuluu aikaa, jonka takia puhdistusprosessi on suunniteltava automaattiseksi, ettei teknetium 6h puoliintumisajallaan pääse hajoamaan käyttökelvottomaksi ennen käyttöönottoa. [25] Teknetiumin tuotannon mahdollistaminen Suomessa jo valmiiksi sairaaloihin sijoitettuihin syklotroneilla saattaisi helpottaa ja nopeuttaa hoitoon pääsyä, sillä sen tuotanto ei jälleen olisi riippuvainen toimittajasta. Toisaalta haasteita voi tuoda sairaalan syklotronin kapasiteetti, sillä teknetium on ylivoimaisesti käytetyin radioisotooppi SPECT-kuvauksessa. Tällöin se söisi aikaa ja resursseja muiden isotooppien tuotannolta.

Yleisesti voidaan todeta, että syklotronin hankinnan kannattavuus vaihtelee sairaalan resursien ja jo saatavilla olevien isotooppien ja hoitomahdollisuuksien mukaan. Ulkomailla syklotronien hankinta on viime vuosina ollut kasvava trendi. Suomessa välimatkojen ollessa suhteellisen lyhyitä, yhden syklotronin hankinnasta hyötyy parhaimmillaan useampi sairaala. Voi kuitenkin olla, että jos teknetium-99m-isotooppia aletaan tulevaisuudessa tuottaa syklotroneilla, niiden tarve lisää-

tyy.

LÄHDELUETTELO

- [1] V. Alves, S. do Carmo et al. Automated Purification of Radiometals Produced by Liquid Targets. *Instruments* 2.3 (2018).
- [2] A. Boschi, P. Martini et al. Interdisciplinary Tasks in the Cyclotron Production of Radiometals for Medical Applications. The Case of ^{47}Sc as Example. *Molecules* 24.3 (2019).
- [3] J. Bushberg, J. Seibert et al. *The essential physics of medical imaging*. Wolters Kluwer Health, 2011.
- [4] J. Čomor, M. Haji Saied et al. Cyclotron produced radionuclides: Guidelines for setting up a facility. *Technical reports series* 471 (2009).
- [5] G. Currie, J. Wheat et al. Radionuclide production. *The Radiographer* 58.3 (2011).
- [6] *Electron Capture*. URL: <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/Nuclear/radact2.html> (viitattu 08.06.2019).
- [7] *FAQ on Medical Isotopes and Cyclotrons. What is the business of medical isotopes?* URL: <https://www.triumf.ca/faq-medical-isotopes#isotope> (viitattu 13.02.2019).
- [8] G. Gründer. *Molecular Imaging in the Clinical Neurosciences*. Humana Press, 2012.
- [9] M. Gumiel. Cyclotron production of $^{99\text{m}}\text{Tc}$: Comparison of known separation technologies for isolation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ from molybdenum targets. *Nuclear Medicine and Biology* 58 (2018).
- [10] M. Hakulinen. Fyysikko, Kuopion yliopistollinen sairaala, Kuopio. Sähköpostihaastattelu (14.8.2019).
- [11] *HUS:in syklotroni - uudet radiolääkkeet parantavat sairauksien diagnostiikkaa*. URL: <https://www.hus.fi/hus-tietoa/uutishuone/Sivut/HUSin-syklotroni--uudet-radiol%C3%A4%C3%A4kkeet-parantavat-sairauksien-diagnostiikkaa.aspx> (viitattu 17.09.2019).
- [12] *HyperPhysics. Cyclotron*. URL: <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/magnetic/cyclot.html> (viitattu 13.02.2019).
- [13] H. Korpela. *Isotooppilääketiede*. Saatavissa: https://www.stuk.fi/documents/12547/494524/kirja3_3.pdf/.
- [14] *KYSin hiukkaskiihdytin tuo säästöjä ja parempaa hoitoa*. URL: <https://www.savonsanomat.fi/kotimaa/KYSin-hiukkaskiihdytin-tuo-s%C3%A4%C3%A4st%C3%B6j%C3%A4-ja-parempaa-hoitoa/784804> (viitattu 17.09.2019).

- [15] *Modernia fysiikkaa, sähkö- ja magneettikenttiä yo-tehtävien laajennuksina*. URL: https://humanhealth.iaea.org/HHW/Radiopharmacy/VirRad/Quality_Control_Procedures/Quality_Control_Module/Radionuclide_Purity/index.html (viitattu 20.04.2019).
- [16] G. Pant. *Basic Physics and Radiation Safety in Nuclear Medicine*. Himalaya Publishing House, 2008.
- [17] *PET-keskus vihki uuden syklotronin tutkimuskäyttöön*. URL: <http://www.vsshp.fi/fi/sairaanhoitopiiri/media-tiedotteet-viestinta/tiedotteet/Sivut/uusi-syklotroni.aspx> (viitattu 17.09.2019).
- [18] *Positron Emission Tomography (PET) Scans Lab*. URL: http://web.csulb.edu/~cwallis/482/petscan/pet_lab.html (viitattu 06.02.2019).
- [19] J. Powell ja J. O'Neil. Production of [15O] Water at Low-Energy Proton Cyclotrons. *Applied Radiation and Isotopes* 64.7 (2006).
- [20] *Purity. Isotopic purity*. URL: <https://www.tocris.com/support/purity> (viitattu 20.04.2019).
- [21] S. Qaim. Use of cyclotrons in medicine. *Radiation Physics and Chemistry* 71.3-4 (2004), 917–926.
- [22] *Quarks. The quark nature of beta decay*. 2016. URL: http://www.schoolphysics.co.uk/age16-19/Nuclear%5C%20physics/Nuclear%5C%20structure/text/Quarks_/index.html (viitattu 08.06.2019).
- [23] *Radionuclide Purity*. URL: https://humanhealth.iaea.org/HHW/Radiopharmacy/VirRad/Quality_Control_Procedures/Quality_Control_Module/Radionuclide_Purity/index.html (viitattu 20.04.2019).
- [24] A. Al-Rayyes, F. Al-Rumayan et al. 10 Design and Costs of PET Center. *IAEA Radioisotopes and radiopharmaceuticals reports* 2 (2017).
- [25] A. Al-Rayyes, F. Al-Rumayan et al. Cyclotron Based Production of Technetium-99m. *IAEA Radioisotopes and radiopharmaceuticals reports* 2 (2017).
- [26] M. Teräs. Ylifyysikko, professori, Turun yliopistollinen sairaala, Turku, Luentokalvot, 4.1.2019 (2019).
- [27] M. Wernick ja J. Aarsvold. *Emission tomography : the fundamentals of PET and SPECT*. Elsevier Academic Press, 2004.